

This Week in Hemophilia

Made with ❤️ by Tiago Lopes, PhD, Research Scientist
Nezu Life Sciences, Germany

18 August 2024

Von Emicizumab zur Genterapie

Link: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.15086>

Die Studie befasst sich mit dem Übergang eines Patienten mit schwerer Hämophilie A von der Emicizumab-Prophylaxe zu einer neuen Genterapie namens Valoctocogene Roxaparvovec. Hämophilie A ist eine genetische Erkrankung, bei der das Blut aufgrund eines Mangels an Faktor VIII (FVIII) nicht richtig gerinnt, was zu übermäßigen Blutungen führt. Die Behandlung dieser Erkrankung erfordert oft regelmäßige Injektionen von FVIII oder Therapien wie Emicizumab, das FVIII imitiert, um Blutungen zu verhindern. Diese Behandlungen können jedoch belastend sein, da sie häufige Injektionen erfordern.

Valoctocogene Roxaparvovec stellt einen Durchbruch dar, da es sich um eine einmalige Genterapie handelt, die darauf abzielt, das zugrunde liegende genetische Problem zu korrigieren, indem eine funktionsfähige Kopie des FVIII-Gens direkt in die Leberzellen eingeführt wird, sodass der Körper selbst FVIII produzieren kann. Die Bedeutung dieser Studie liegt darin, wie Patienten sicher von der etablierten Emicizumab-Behandlung auf diese neue Genterapie umgestellt werden können, ohne dass das Risiko von Blutungen während des Wechsels besteht.

Der Ansatz der Studie bestand darin, den Patienten ohne eine „Auswaschphase“ umzustellen, das bedeutet, dass Emicizumab nicht abgesetzt wurde, bevor die Genterapie begann. Dies war möglich, weil Emicizumab eine lange Halbwertszeit hat, was bedeutet, dass es auch nach dem Absetzen der Injektionen noch mehrere Wochen auf einem schützenden Niveau im Körper verbleibt. Der Patient, der seit 2021 seine Erkrankung mit Emicizumab behandelte, wechselte erfolgreich zur Genterapie, ohne dass dabei signifikante Probleme auftraten. Seine FVIII-Werte stiegen nach der Genterapie erheblich an, was die Notwendigkeit einer fortlaufenden prophylaktischen Behandlung verringerte. In den folgenden fünf Monaten traten keine Blutungen auf.

Diese Erfahrungen aus der Praxis tragen zum besseren Verständnis bei, wie die Genterapie in die Behandlung der Hämophilie A integriert werden kann. Sie zeigt, dass der Übergang von traditionellen Prophylaxen wie Emicizumab zur Genterapie sicher durchgeführt werden kann und den Patienten eine bequemere und potenziell effektivere langfristige Lösung bieten kann. Diese Studie liefert wertvolle Einblicke für Kliniker, die eine Genterapie für ihre Patienten in Betracht ziehen und zeigt, dass solche Übergänge effektiv und ohne Beeinträchtigung der Sicherheit oder Versorgung des Patienten bewältigt werden können.

Induktion von Immuntoleranz bei Hämophilie B

Link: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ccr3.9312>

In dieser Studie wird ein bedeutendes Problem bei Patienten mit schwerer Hämophilie B (SHB) behandelt, einer Erkrankung, bei der das Blut aufgrund eines Mangels an Faktor IX (FIX) nicht richtig

gerinnt. Patienten mit SHB entwickeln manchmal Inhibitoren – Antikörper, die die eigentlich helfenden FIX-Behandlungen verhindern. Dies macht die Behandlung der Erkrankung extrem schwierig, besonders wenn diese Inhibitoren zu schweren allergischen Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie führen, sobald FIX verabreicht wird. Diese Komplikationen verschlimmern nicht nur die Krankheit, sondern schränken auch die Behandlungsmöglichkeiten stark ein und beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten erheblich.

Der Artikel stellt einen Fall vor, bei dem ein kleines Kind mit SHB und einer Vorgeschichte von anaphylaktischen Reaktionen auf FIX mit einem neuartigen Ansatz behandelt wurde, der darauf abzielt, eine Immuntoleranz zu induzieren – im Wesentlichen dem Körper "beizubringen", FIX zu akzeptieren, ohne eine Immunantwort auszulösen. Traditionelle Methoden zur Immuntoleranzinduktion (ITI) umfassen oft hohe Dosen von FIX und immunsuppressive Medikamente, die ernsthafte Nebenwirkungen haben können und nicht immer wirksam sind. Aufgrund der schweren Reaktionen des Kindes wählte das medizinische Team einen vorsichtigeren Ansatz. Sie verabreichten sehr niedrige und langsam ansteigende Dosen eines spezialisierten FIX-Produkts mit verlängerter Halbwertszeit, was bedeutet, dass es länger im Körper verbleibt und weniger häufige Dosen erforderlich sind.

Die Ergebnisse waren vielversprechend. Das Kind wurde nach und nach tolerant gegenüber FIX, ohne dass zusätzliche immunsuppressive Medikamente benötigt wurden. Im Laufe der Zeit sanken seine Inhibitortiter, und es traten keine allergischen Reaktionen mehr auf FIX auf. Dieser Ansatz ermöglichte es ihm, zu einer Erhaltungsbehandlung mit FIX überzugehen, wodurch das Blutungsrisiko gesenkt und seine Lebensqualität verbessert wurde.

Dieser Fall trägt wertvolles Wissen zur Behandlung von Hämophilie B bei, insbesondere für Patienten, die Inhibitoren entwickeln. Er zeigt, dass es mit einer vorsichtigen Dosierung und dem Einsatz von FIX-Produkten mit verlängerter Halbwertszeit möglich sein könnte, solche Fälle ohne die Risiken herkömmlicher ITI-Methoden zu behandeln. Dies könnte den Weg für sicherere und wirksamere Behandlungen für andere Patienten ebnen, die vor ähnlichen Herausforderungen stehen.

Wie Emicizumab und APCC zusammen das Thromboserisiko bei Hämophilie-A-Patienten erhöhen

Link: [https://www.rpthjournal.org/article/S2475-0379\(24\)00168-7/fulltext](https://www.rpthjournal.org/article/S2475-0379(24)00168-7/fulltext)

Die Studie behandelt ein wichtiges Thema für Menschen mit Hämophilie A, insbesondere in Bezug auf das Management von Blutungsepisoden. Hämophilie A ist eine genetische Störung, bei der das Blut aufgrund eines Mangels an Faktor VIII (FVIII) nicht normal gerinnt. Für Patienten mit Inhibitoren – Antikörpern, die FVIII neutralisieren – kann das Management von Blutungen noch komplexer werden. Behandlungen wie Emicizumab, eine neue Therapie die FVIII nachahmt und aktivierte Prothrombinkomplexkonzentrate (APCC - ein häufig verwendetes Bypassmittel), waren erfolgreich. Wenn sie jedoch zusammen angewendet werden, könnten sie das Risiko gefährlicher Blutgerinnsel, bekannt als venöse thromboembolische Ereignisse (VTEs), erhöhen.

Das Problem, das in dieser Studie untersucht wird, ist der unklare Mechanismus, warum Patienten, die sowohl Emicizumab als auch APCC einnehmen, ein höheres Risiko für diese Gerinnsel haben. Die Forscher vermuteten, dass etwas die natürlichen Abwehrmechanismen des Körpers gegen das

Gerinnen beeinträchtigen könnte, insbesondere die Funktionen des aktivierten Protein C (APC) und des Antithrombins (AT), die beide helfen, übermäßige Gerinnselbildung zu verhindern.

Um dies zu untersuchen, führten die Forscher Experimente mit Blutplasma-Proben durch. Sie mischten diese Proben mit Emicizumab und verschiedenen Gerinnungsmitteln, einschließlich APCC, und beobachteten dann, wie gut APC und AT ihre Aufgabe der Regulierung der Gerinnselbildung noch erfüllen konnten. Sie verwendeten einen Test, der als Thrombinerzeugungstest bekannt ist, um zu messen, wie viel Thrombin – ein Schlüsselprotein in der Blutgerinnung – unter verschiedenen Bedingungen produziert wurde.

Die Ergebnisse waren aufschlussreich. Während AT normal zu funktionieren schien, machte die Anwesenheit von Emicizumab und APCC zusammen das Plasma resistent gegen die Wirkung von APC. Diese Resistenz bedeutet, dass (sobald die Gerinnung beginnt), die üblichen Kontrollmechanismen des Körpers nicht mehr so effektiv sind, um sie zu stoppen, was zur Bildung von Gerinnseln führen könnte.

Diese Entdeckung ist von großer Bedeutung, da sie hilft, die zuvor beobachteten Risiken im Zusammenhang mit der Kombination von Emicizumab und APCC zu erklären. Das Verständnis dieser Wechselwirkungen kann zu besseren Richtlinien und sichereren Behandlungsoptionen für das Management von Hämophilie A führen, insbesondere für Patienten mit Inhibitoren. Diese Forschung unterstreicht die Notwendigkeit einer sorgfältigen Überwachung und möglicherweise der Anpassung von Behandlungsstrategien, um das Risiko von VTEs bei diesen Patienten zu minimieren.